Новое в лечении генитального герпеса у женщин: совет экспертов-гинекологов

Генитальный герпес – одно из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем. Носителями этой инфекции, которую вызывает вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, по данным ряда авторов, являются около 30% населения земного шара.

30 сентября в г. Киеве состоялось совещание группы экспертов с участием ведущих отечественных специалистов в области акушерства и гинекологии, посвященное актуальным вопросам профилактики и лечения генитального герпеса у женщин в соответствии с данными доказательной медицины и современными международными рекомендациями.

Как отметил в ходе совещания **главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский**, вопросы диагностики и лечения генитального герпеса в настоящее время уже вышли за рамки компетенции инфекционистов.

– Сегодня в решение этой проблемы должны быть вовлечены прежде всего акушеры-гинекологи и семейные врачи. Это обусловлено широкой распространенностью ВПГ в популяции, высокой частотой встречаемости первичного и рецидивирующего генитального герпеса среди женщин детородного возраста и беременных, а также тяжестью и распространенностью перинатальных осложнений, связанных с инфицированием новорожденных.

На недостаточное внимание в Украине к проблеме генитального герпеса и связанных с ним перинатальных осложнений обратила внимание участников совещания **заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук**.

– Предстоит обсудить несколько вопросов, решение которых призвано повлиять на ситуацию:

• потребности пациентов с генитальным герпесом, остающиеся неудовлетворенными на современном этапе;

• возможные пути профилактики рецидивов заболевания;

• группы риска, нуждающиеся в профилактике и супрессивной терапии герпетической инфекции;

• сочетание герпетической инфекции с другими генитальными инфекциями и экстрагенитальными заболеваниями;

• пути повышения эффективности терапии рецидивов генитального герпеса и возможности раннего начала лечения, инициируемого пациентом.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Одесского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Алексеевич Зелинский в своем выступлении обозначил нерешенные задачи организации помощи женщинам с генитальным герпесом:

• создание стандартов диагностики герпетической инфекции и обеспечение доступности необходимых диагностических методов в регионах;

• унификация рекомендаций инфекционистов, акушеров-гинекологов и дерматологов по лечению генитального герпеса;

• информирование населения о характере заболевания, особенностях его течения, перинатальных последствиях, а также о мерах профилактики рецидивов заболевания и наиболее доступных и эффективных препаратах, используемых в схемах его лечения;

• более широкая информированность по вопросам профилактики, диагностики и лечения генитального герпеса врачей первичного звена здравоохранения, участие которых в решении этой проблемы чрезвычайно важно.

В ходе совещания **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов** сообщил о современных подходах в лечении впервые возникшего эпизода генитального герпеса, а также его рецидивов.

– ВПГ отличается способностью долгие годы существовать в латентном состоянии в дорсальных ганглиях спинного мозга.

Следует отметить, что первичный герпес почти у 80% больных протекает бессимптомно (без высыпаний в месте проникновения вируса).

Репликация вируса достигает своего максимума уже в первые 24 ч после реактивации, и в течение первых суток от начала продромального периода в очагах поражения наблюдается пик вирусных

титров. Это обусловливает необходимость раннего старта терапии герпетической инфекции. Именно в первые часы развития рецидива существует возможность для максимально эффективного применения ациклических нуклеозидов (АН) – препаратов первой линии терапии генитального герпеса, с которыми связывают реальные возможности контроля герпесвирусных инфекций.

АН (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) действуют избирательно только на пораженные клетки и только в период активной репликации вируса. Современные препараты не влияют на вирус, пребывающий в латентном состоянии. Таким образом, с клинической точки зрения, наличие у вируса способности к латентности делает невозможным его полную эрадикацию. Поэтому сегодня целями лечения ВПГ являются облегчение симптомов герпеса, таких как боль, жжение и зуд, скорейшее заживление поражений на коже и слизистых, уменьшение частоты повторных эпизодов, ограничение трансмиссии вируса, проведение медико-психологического консультирования пациенток.

Современная терапия АН может способствовать предотвращению тяжелых форм инфекции, сокращению сроков и выраженности клинических проявлений острого периода заболевания, уменьшению вирусной нагрузки при виремии и снижению риска заражения партнера.

! Максимально раннее начало терапии оправдано как при первичной герпетической инфекции, так и при ее рецидивах.

При этом стратегия лечения рецидивов должна строиться на самостоятельном раннем инициировании терапии пациентками, которые могут начать прием препаратов уже в период продромальных явлений либо при воздействии хорошо знакомых им триггерных факторов. Такая стратегия может остановить развитие рецидива на этапе продромальных явлений, не допуская появления типичных везикулярных высыпаний и эрозий.

Накопленный клинический опыт и знания в области патогенеза развития герпетической инфекции позволяют

сформулировать следующие основные принципы назначения АН при данной патологии:

• лечение должно начинаться как можно раньше, в период формирования поражений (желательно в первые 12 ч);

• оправдана краткосрочная терапия, так как польза от лечения после формирования поражений незначительна;

• необходимо применение высоких доз, способных одномоментно остановить репликацию вируса.

Современная противовирусная терапия с использованием АН позволяет добиться главных целей лечения генитального герпеса, однако даже при своевременном начале лечения эффективность терапии может быть снижена в силу ряда причин.

Биодоступность ацикловира низкая (10-20%) и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Проблема низкой биодоступности ацикловира была частично решена с появлением валацикловира – валинового эфира ацикловира, биодоступность которого составляет 54%. Однако биотрансформация валацикловира с отщеплением валиновой группы приводит к образованию в организме все того же ацикловира, фармакокинетика которого на клеточном уровне не является оптимальной. Ацикловир хотя и селективно, но медленно фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что объясняется низким сродством ацикловира к этому ферменту. За это время нефосфорилированная фракция препарата покидает клетку путем диффузии, в связи с чем концентрация в клетке трифосфата ацикловира, обладающего лечебным эффектом, остается низкой. Часть ацикловира, которая подверглась фосфорилированию, характеризуется очень коротким – менее 1 ч – периодом полувыведения из инфицированной клетки. Ацикловир полностью покидает клетку уже через 4 ч. Такие особенности клеточной фармакокинетики обусловливают необходимость частого дозирования, а зарегистрированные сегодня режимы применения препарата с 2-3-кратным приемом в течение суток являются, по сути, компромиссом между эффективностью проводимого лечения и приверженностью к нему пациентов. Также следует упомянуть о резистентности ВПГ к ацикловиру, возникающей в результате мутаций вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы, – сообщения о таких случаях появляются все чаще в последние годы.

Из трех представителей АН (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), представленных сегодня на фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает недавно зарегистрированный в Украине фамцикловир (препарат Фамвир известной швейцарской компании «Новартис Фарма») – пролекарство, из которого в организме образуется активное вещество – пенцикловир.

Фамцикловир обладает рядом преимуществ перед ацикловиром, демонстрируя гораздо большую и предсказуемую биодоступность после перорального приема (77%) и способность к линейному нарастанию длительно сохраняющихся высоких лечебных концентраций в инфицированных клетках (концентрация трифосфата пенцикловира в клетке в 30 раз выше, чем трифосфата ацикловира). Способность пенцикловира к быстрому фосфорилированию обусловлена его высоким сродством к вирусной тимидинкиназе (до 100 раз более высоким, чем у ацикловира). Данные фармакокинетические особенности препарата обеспечивают быстрое начало лечебного воздействия и мощный эффект, заключающийся в практически одномоментной блокаде репликации вирусной ДНК.

Время полувыведения пенцикловира трифосфата из клеток, пораженных ВПГ 2 типа, составляет 20 ч. К концу первых суток с момента прекращения экспозиции препарата в клетке сохраняется минимум 30% исходной концентрации действующего вещества.

Еще одной важной особенностью фармакокинетики фамцикловира является его способность создавать высокие концентрации действующего вещества в шванновских клетках, которые окружают аксоны нервных клеток и участвуют

в проведении нервного импульса. При своевременном применении фамцикловир способен уменьшить повреждение нейрона и его структур, вызванное вирусом и транспортировкой его суперкапсида вдоль шванновских клеток, а следовательно, предотвратить развитие болевого синдрома или уменьшить его выраженность и длительность.

Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сегодня рекомендуют лечение первого эпизода генитального герпеса с использованием фамцикловира в дозе 250 мг внутрь 3 р/сут на протяжении 7-10 дней. В то же время экспертная группа отметила, что с клинической точки зрения рационально рассматривать любой эпизод герпеса как рецидив. Не стоит заострять внимание практического врача на том, имеет ли место первичный эпизод герпетической инфекции или рецидив. Только у беременных такая дифференциальная диагностика с помощью определения антител методом ИФА позволяет оценить прогноз для матери и плода.

При лечении рецидива генитального герпеса в течение 5 дней фамцикловир эффективен в дозе 125 мг × 2 р/сут.

! Данные исследования, проведенного S.L. Sacks и соавт. (1996), свидетельствуют о том, что **применение фамцикловира** в указанной дозе у пациентов с генитальным герпесом **обеспечивало разрешение боли и жжения менее чем за 2 дня, разрешение зуда и повышенной чувствительности – менее чем за 3 дня**, уменьшение длительности выделения вируса – почти в два раза (на 48%) и сокращение длительности выздоровления – на 21%.

В исследовании RELIEF, выполненном B.L. Bartlett и соавт. (2008) среди пациентов с часто рецидивирующим генитальным герпесом, отмечено, что 5-дневное лечение фамцикловиром обеспечило 6-месячный безрецидивный период у 39,3% пациентов. В среднем же медиана времени до развития рецидива генитального герпеса составила 117 дней. С учетом результатов этого исследования и представленных ранее данных исследований на животных можно предположить, что фамцикловир способен повлиять на механизмы латентности и реактивации вируса, увеличивая время между рецидивами герпетической инфекции даже при эпизодическом лечении.

Очень важным и интересным вопросом, требующим серьезного обсуждения, является однодневное инициируемое пациентом лечение рецидива генитального герпеса.

Эффективность фамцикловира в данном виде лечения была показана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании F.Y. Aoki и соавт. (2006), участники которого были нацелены на раннее начало лечения – в первые 6 ч после появления продромальных явлений или высыпаний.

! Согласно представленным результатам, **однодневная терапия фамцикловиром обеспечивала разрешение всех симптомов генитального герпеса на 38,9% быстрее, чем плацебо**.

Кроме того, в группе фамцикловира достоверно в 2 раза возросла доля пациентов с благоприятным абортивным течением герпетической инфекции, при котором происходит прерывание образования высыпаний на этапе эритемы/папулы (23,3% в группе фамцикловира в сравнении с 12,7% в группе плацебо). Отмечено, что у пациентов, получавших фамцикловир, на 30% сокращалось время заживления герпетических поражений по сравнению с группой плацебо.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость фамцикловира и удобство его применения, способствующие приверженности пациентов лечению.

Еще одному аспекту применения фамцикловира – использованию препарата в супрессивной терапии часто рецидивирующего генитального герпеса, а также вопросам прегравидарной подготовки и преконцепционного консультирования посвятила свое выступление **руководитель отделения экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова**.

– Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного F. Diaz-Mitoma и соавт. (1998), супрессивная терапия фамцикловиром в дозе 250 мг × 2 р/сут обеспечила длительный безрецидивный период (336 дней). Аналогичные результаты (отсутствие рецидива на протяжении более 1 года) были получены в исследовании Tyring и соавт., где препарат применялся в таком же режиме и дозах.

! В исследовании F. Diaz-Mitoma **у 72% пациентов, получавших фамцикловир, не было зафиксировано ни одного рецидива герпеса на протяжении года наблюдения**.

Согласно данным, полученным для ацикловира 400 мг × 2 р/сут и валацикловира 500 мг × 1 р/сут, только у 49 и 40% пациентов соответственно отсутствовали рецидивы на протяжении года (J.P. Engel, 1998).

Следует помнить, что решение о начале постоянной супрессивной терапии должно приниматься врачом и пациенткой совместно с учетом всех имеющихся факторов: частоты рецидивов и их тяжести, наличия сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, общего психоэмоционального состояния женщины, известных триггеров развития рецидивов, социальных факторов.

Перинатальные последствия генитального герпеса обусловливают важность информированности пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом о существующем риске, а также взвешенного и внимательного отношения к каждой беременной с указанием на наличие этого заболевания в анамнезе. Целесообразным является проведение клинических исследований с использованием фамцикловира в профилактике и лечении рецидивирующего герпеса в третьем триместре беременности для снижения частоты кесаревых сечений, осуществляемых по поводу обострения герпетической инфекции в предродовой период.

Рассмотрев представленную в ходе совещания информацию по вопросам профилактики, диагностики и лечения генитального герпеса, а также данные доказательной медицины в отношении фамцикловира, группа экспертов вынесла резолюцию, которую мы планируем опубликовать в одном из тематических номеров «Медичної газети «Здоров'я України».

Профессор В.В. Каминский выразил уверенность, что прошедшее совещание – первый шаг на пути к широкому обсуждению проблем, связанных с заболеваемостью генитальным герпесом, результатом которого должно стать усовершенствование существующих протоколов и рекомендаций по лечению этого заболевания. Широкая информированность населения и врачей, внедрение современных эффективных методов медикаментозной терапии генитального герпеса в соответствии с принципами доказательной медицины, а также профилактическая направленность лечения этого заболевания у женщин детородного возраста внесут существенный вклад в повышение качества жизни пациенток, а также будут способствовать снижению уровня перинатальных осложнений, связанных с герпетической инфекцией.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Рецидив генитального герпеса может быть очень болезненным – боль ухудшает повседневную жизнь пациента. Многие пациенты ощущают начало эпизода герпеса[1,2]

При появлении **предвестников** герпеса...

...остановите рецидив за один день лечения Фамвиром

Первый и единственный[3] препарат для однодневного лечения эпизода генитального герпеса

ФАМЦИКЛОВИР 500 мг
ФАМЦИКЛОВИР 250 мг

Начните лечение в течение 6 часов после появления первых симптомов или высыпаний*

1. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. Ann Intern Med. 1983;98:958-972.
2. Sacks SL. Frequency and duration of patient-observed recurrent genital herpes simplex virus infection: characterization of the nonlesional prodrome. J Infect Dis. 1984:150:873-877.
3. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report (CDC). August 4, 2006 / Vol. 55 / No. RR-11

NOVARTIS

Новартис Фарма Сервисез АГ:
Представительство в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29
тел.:+38 044 490 53 38; факс:+38 044 490 53 39

*Перед назначением и применением препарата внимательно прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата

0851-UA-C2

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 6200 посещений в день • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года